Über die Wirkung von Cephaëlinum hydrochloricum und Emetinum hydrochloricum auf Menschen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

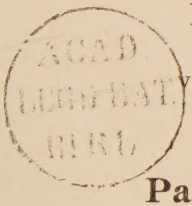
in der

Inneren Medizin, Chirurgie und Geburtshülfe

der

hohen medizinischen Fakultät der Landes-Universität

Rostock



vorgelegt

von

Paul Zepf,

approbiertem Arzt aus Lackendorf (Rottweil).

Greifswald.
Druck von Julius Abel.
1903.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock.
Dekan: Prof. Dr. Martius.

Referent: Prof. Dr. R. Kobert, Kais. russ. Staatsrat.

Alle weiteren Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis.

Namenerklärung, Naturgeschichte und Geschichte der Ipecacuanha 1—9

Bisherige Beobachtungen
über die Wirkungen der Ipecacuanhapräparate:

1. bei Tierversuchen } geordnet nach Organen und Organensystem { 9—18
2. bei Menschen } { 18—27

Eigene Beobachtungen:

1. Innerliche Darreichung der Alkaloïde . . . . . 27—41
2. Abplikation in Form von Suppositorien . . . . . 41—45

Überblick . . . . . 45—46

Nachtrag 47

Literaturverzeichnis.

Strumpf, Systematisches Handbuch der Arzneimittellehre II. Berlin 1855.

Köhler, Handbuch der physiologischen Therapeutik und materia medica. Göttingen 1876.

Nothnagel-Rossbach, Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1884.

Binz, Vorlesungen über Pharmakologie für Ärzte und Studierende. II. Aufl. Berlin 1891.

Husemann, Handbuch der Arzneimittellehre. Berlin 1892.

Cloetta-Filehne, Lehrbuch der Arzneimittellehre.

Therapeutische Monatshefte, Jahrgang XVI (1902), Heft 8 (August): Kobert, Über Ipecacuanha.

Lowin, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha-Alkaloïde, Inaugural-Dissertation — Rostock 1902; veröffentlicht in den Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie. volume XI; fascicule I u. II. Bruxelles-Paris 1903.

Die beiden Alkaloïde Cephaëlin und Emetin stammen von einer Pflanze, welche schon durch die Menge und Eigentümlichkeit ihrer Namen ein gewisses Interesse bietet; denn ausser dem botanischen Namen Psychotria oder Cephaëlis führt sie, beziehungsweise ihre Wurzel, eine Anzahl solcher, teils von den Eingeborenen, teils von den Eingewanderten ihr beigelegter, wie Ipekakuanha, Ipekakoanha, Hypekakuan(h)a, Hypoakana, Hypekouana, Ypekakuánha, Mosaënda (Koroado-indianer), Muschina und Pikahonha (Puri-indianer), Poaya preta, Poaya domato, Poaya da botico, Cipo das nessas boticas, zu denen nur bemerkt sei, dass der uns geläufigste Namen Ipecacuanha, der dem botanischen [1]) hinzugefügt zu werden pflegt, „Pflanze mit riechender, gestreifter Rinde" (ipe = Rinde, coa = Pflanze, cua = riechend, uha = gestreift) bedeutet, also der Benennung „Brechwurzel" nicht gleichbedeutend ist.

Die Pflanze, der Familie der Rubiaceen angehörig, wächst besonders häufig an feuchten, schattigen Orten der brasilianischen Urwälder (8—20° südlicher Breite), besonders in der Provinz Matteo Grosso, [2]) aber auch, wenngleich seltener, in Perû und auf den Gebirgen von St. Lucar in Neugranada (Columbien). Sie besitzt einen perennierenden, dünnen, knotigen, oberflächlich im Bogen fortkriechenden Stamm, von welchem

1) Das Arzneibuch lässt nur den in medizinischen Kreisen ganz unbekannten Namen Uragoga Ipecacuanha gelten.

2) Diese bei uns offizielle Sorte bezeichnet der Drogenhandel seit Jahrhunderten als Rioipecacuanha; infolge der allmählich schwieriger werdenden Beschaffung derselben kam schliesslich die in Columbien wachsende Carthagenaipecacuanha in den Handel.

aus sie zahlreiche, bis 1 dcm lange Nebenwurzeln senkrecht nach der Tiefe sendet. Diese Nebenwurzeln, wurmförmig gekrümmt, am Ursprung glatt und dünn, dann rasch durch starke Entwickelung der Rinde einen Durchmesser von 4—5 mm erreichend, durch ringförmige oder halbringförmige, dicht an einander gereihte Rindenwülste eigentümlich höckerig, an der Spitze wiederum verjüngt, ausserdem längsgestreift, je nach dem Alter bald grau, auch wohl weisslich und bräunlichgrau (jüngere), bald rötlichbraun und schwarzbraun (ältere) gefärbt, werden von den Eingeborenen vorzugsweise von Januar bis März, weniger zu anderen Jahreszeiten, gesammelt, gewaschen oder mit noch anhaftender Erde in Bündel gebunden, an der Sonne getrocknet und dann in den Handel gebracht. Die hornartige, von dem dünnen, hellgelblichen Holzcylinder leicht abtrennbare, ca. 75 % der Rohdroge ausmachende, eigentümlich widrig riechende, medizinisch allein wirksame Rinde enthält als die beiden wichtigsten Bestandteile das von *Pelletier* (1817) und *Caventou* entdeckte, von *Dumas, Merck, Reich, Lefort* u. a. weiter untersuchte Emetin und das von *Paul* und *Cownley* [3]) 1894 zuerst dargestellte Cephaëlin; ausserdem als zunächst weniger wichtige Teile die von *Willigk* 1850 entdeckte Ipecacuanhasäure, [4]) d. h. einen sehr hygroskopischen, bitterschmeckenden, amorschen Stoff, den *Reich* 1863 als Glykosid erkannte, ferner Stärkemehl, sowie noch in sehr geringer Menge als drittes Alkaloïd von untergeordneter Bedeutung das Psychotrin. [5])

---

3) Genauer ausgedrückt wurden Cephaëlin und Emetin von ihnen zuerst getrennt; bis dahin hatte man beide als einheitliches Alkaloïd angesehen und dieses als Emetin bezeichnet.

4) Dieselbe ist bei Merck, unrichtig bezeichnet als Gerbsäure, käuflich in Form der radix Ipecacuanhae deemetinisata.

5) Als erster experimentierte damit Lowin, nach welchem dieses Alkaloïd weder eine nennenswerte Herz-, noch irgend welche emetische Wirkung hatte; doch töteten Gaben zwischen 0,01 und 0,015 Meerschweinchen bei negativem Sectionsbefund

Bis zu welcher Zeit der Gebrauch der Brechwurzel als Arzneimittel bei den Eingeborenen zurückreicht, lässt sich nicht angeben. Zu ihrer therapeutischen Benutzung soll, wie unter den Indianern Brasiliens die Sage geht, der Waldhund Guara Veranlassung gegeben haben, welcher, wenn er zuviel salziges und unreines Wasser getrunken, eine beträchtliche Menge Ipecacuanhastengel kaue, worauf er das Wasser von sich gebe und gesunde. Wie es bei einem Mittel von unableugbar deutlichem Einfluss auf den Organismus in den Händen von Leuten ohne wissenschaftliche Kritik nicht zu verwundern ist, gilt die Wurzel den Eingeborenen noch heute als wahre Panacee; sie verwenden dieselbe „mit ausgezeichneten Erfolgen" bei Diarrhöen und Ruhren, bei aussetzenden wie bei Gallen- und gastrischen Fiebern, gegen Krämpfe und zur Beförderung des Auswurfs bei Brustkrankheiten. Mit Kalomel zusammen gegeben soll sie Schwäche in den Eingeweiden heben und „dicke, zähe Säfte auflösen". Bei Vergiftungen durch Schlangenbisse nimmt der Verwundete 1—2 Unzen auf einmal, worauf er ebenso stark erbricht wie laxiert und mit dem nachfolgenden Schweiss gerettet wird; ein gleiches Verfahren wird gegen den Biss eines tollen Hundes empfohlen. Die bei allen mit der Wurzel behandelten Krankheiten verabfolgten Dosen sind nicht gering.

Das Bekanntwerden der Ipecacunaha in Europa ist zu den epochemachenden Daten in der Geschichte der materia medica zu zählen. Obgleich die neue Droge schon gegen die Mitte des siebzehnten Jahrhunderts durch *Michaël Tristram* unter dem Namen Igpecaya oder Pigaya beschrieben, noch ausführlicher 1649 von *Piso* beschrieben und zugleich empfohlen worden war, und *Le Gras* dieselbe 1672 auf seiner dritten Reise von Amerika nach Frankreich gebracht hatte, fand dieselbe hier doch erst 1686 durch den Kaufmann *Grenier* (*Garnier*) grössere Beachtung, welcher davon 150 Pfund aus Spanien bezogen und durch Vermittelung eines Arztes *Afforty* dem holländischen

Arzte *Johann Adrian Helvetius zum* gemeinsamen Verkaufe als Geheimmittel gegen Ruhr überliess. Als aber die günstigen Kurerfolge bei amtlicher Prüfung des Mittels im Hotel Dieu auf Veranlassung des Ministers *Colbert* und des Hofes, sowie 1688 bei dem *Dauphin* selbst dem *Helvetius* von Ludwig XIV. die königliche Belohnung von 1000 Louis d'or und den ferneren Verkauf des Mittels zuwiesen, offenbarte *Grenier,* mit seinen Ansprüchen auf einen Teil jenes Preises unberücksichtigt gelassen, das Geheimnis auch anderen Aerzten. Dieser Vorgang nötigte den holländischen Arzt 1688 zur vollen Veröffentlichung des Geheimnisses. Nichtsdestoweniger gewann die Brechwurzel erst 1694 durch *Friedrich Deckers* in Holland, 1696 durch *Leibnitz,* bald darauf durch *Valentini* und *Wedel* in Deutschland ihre gebührende Anerkennung. In England verbreitete *Hans Sloane* ihren Gebrauch; doch versichert noch *Walther Harris,* dass die Wurzel schwer aufzutreiben sei und in den Offizinen unter ihrem Namen eine giftige Droge verkauft werde. Seine vorzüglichste Empfehlung genoss das Mittel gegen „Bauchflüsse" und Ruhren („Ruhrwurz, radix antidysenterica"), vornehmlich behufs der Entfernung verdorbenen Unrats, ehe Entzündungen der Eingeweide sich einstellten. *Piso* bezeichnete dasselbe hier als sacra anchora, qua nullum praestantius ac tutius in plerisque alvi fluxibus cum vel sine sanguine compescendis natura excogitarit remedium. Auch *Degener* und *Johann Georg Zimmermann* rieten sowohl bei Gegenwart als auch unter Abwesenheit von Blutabgang zum frühzeitigen Gebrauch der Wurzel, so dass einige Male Brechen erfolgte. Inzwischen zog *Backer* den Brechweinstein vor, während andere, wie *Jansen,* die Verbindung der Brechwurzel mit gleichen Teilen Rhabarber am heilsamsten erklärten, in solcher Weise auch bei chronischen Durchfällen, besonders bei den zur Gewohnheit gewordenen Bauchflüssen der Kinder. Als Brechmittel verdrängte die Ipecacuanha die meisten ähnlich wirkenden Mittel. Ferner fand sie Verwendung bei „Gallen-

fiebern", Wechselfiebern, exanthanatischen und anderen fieberhaften Erkrankungen; die Wechselfieber sollen sogar der neuen Droge in refracta dosi ebenso sicher gewichen sein wie der Chinarinde. Weitere Empfehlungen erstreckten sich auf Anwendung bei Hämorrhoidal- und Uterusblutungen, Blutharnen, Blutspeien, bei Krampfzuständen infolge von Menstruationsanomalien, bei Bauch- und Hautwassersucht, icterus, Husten der verschiedensten Herkunft, Krampfasthma, hysterischen Anfällen, spastischem und Incarcerationsileus, Lungensucht, diabetes mellitus, cholera asiatica, Trismus, Hydrophobie, etc.

Wie aus Vorstehendem ersichtlich, war auch das Bekanntwerden der Brechwurzel in Europa und deren Anwendung am Krankenbett durch europäische Aerzte zunächst nicht imstande, über die pharmakologischen Wirkungen der Ipecacuanha grössere Klarheit und Sicherheit zu schaffen: man war in den Kenntnissen über das neue Arzneimittel vorerst kaum weiter gekommen als die Eingeborenen. Es war darum ein gewaltiger Schritt vorwärts in dieser Richtung, als man sogleich nach Entdeckung des Emetin anfing, mit demselben Versuche am tierischen Organismus anzustellen. — Bei der Wiedergabe dieser Tierversuche halte ich mich an die genaue Darstellung von *Lowin*, habe aber vorgezogen, die Versuche und deren Resultate nicht in rein zeitlicher Reihenfolge, sondern vornehmlich nach Wirkung auf Organe und Organsysteme geordnet aufzuführen, so zwar, dass innerhalb genannter Einteilung die geschichtliche Reihenfolge möglichst berücksichtigt blieb.

Applicationsstelle.

Wiederholte Einträufelungen von verschieden konzentrierten Lösungen der beiden Ipecacuanhaalkaloïde in den Bindehautsack haben schon bei einer Konzentration von 1 : 500 regelmässig heftige Entzündungen verursacht, die sich bis auf die Nasenschleimhaut fortsetzten, und zwar wirkte in dieser Beziehung Cephaëlin heftiger als Emetin. Niemals konnte aber bei sub-

kutaner Applikation an den Injektionsstellen eine nennenswerte Entzündung im subkutanen Gewebe gefunden werden (*Lowin*). Bei Applikation des Emetin per os entstand Salivation, angeblich durch lokale Einwirkung auf die Nerven in der Mundhöhle (*Foulkrod* 1878).

Digestionsapparat.

Dass die brechenerregende Wirkung der Brechwurzel den in ihr enthaltenen alkaloïdischen Bestandteilen zuzuschreiben ist, wurde unzweifelhaft festgestellt durch die Versuche von *Magendie* und *Pelletier* (1817), *Schroff* (1856) und *Schuchardt* (1858), und zwar konnte nach Verabfolgung der alkaloïdischen Substanz konstante Brechbewegungen beobachten *Pécholier* (1862), welche bei einer mit Emetininjektionen behandelten Katze, welcher zuvor beide N.N. vagi durchschnitten worden waren, ausblieben (*Dyce Dyckworth* 1869), im Gegensatz zu späteren Versuchen, bei denen nach beiderseitiger N. vagus-Durchschneidung durch Emetin Erbrechen erfolgte, wenn auch später und weniger intensiv (*D'Ornellas* 1873). Die Brechwirkung des Emetin wurde als eine reflektorische zu erklären versucht infolge lokaler Reizung der Magenschleimhaut durch das hier ausgeschiedene Emetin, da nach subkutaner oder intravenöser Injektion Emetin in dem Mageninhalt nachgewiesen wurde (*Chouppe,* Polichronie 1874), oder der betreffende Mageninhalt, Tauben beigebracht, Brechen erzeugte (*D'Ornellas* 1873). Da vagotomierte Tiere wohl nach Injektion des zentral wirkenden Apomorphin, nicht aber nach Emetininjektionen erbrachen (*D' Ornellas* 1873: Erbrechen später und weniger intensiv, *Chouppe,* Polichronie 1874), so wurde versucht, das Emetrinerbrechen durch örtliche Einwirkung auf den Magen zu erklären (*Foulkrod* 1878). Weitere Versuche stellten sich in Widerspruch zu der Behauptung *Pécholiers,* da sie zu dem Ergebnis kamen, dass die Brechwirkung des Emetin, besonders nach intravenöser Injektion des Mittels, keine absolut konstante sei; Versuche desselben Autors stellten fest, dass das Erbrechen

nicht schneller erfolgte, wenn Emetin per os, als wenn es subkutan gegeben worden war. Das Erbrechen erfolgte ferner, je nach der Grösse der Dosis nur einmal oder mehrmals in längeren Zwischenräumen. Bei einzelnen Tieren traten in den ersten Stadien breiige Stuhlentleerungen ein (*Podwyssotzki* 1879). Bei unmittelbarer Einführung von mit Galle gemischtem Ipecacuanhapulver in das Duodenum von Hunden fand stärkere Injektion der Schleimhaut, starke Schleim- und vermehrte Gallenabsonderung, jedoch keine Durchfälle *Rutherford*. Die in dem Digestionskanal bei den Tierexperimenten gefundenen pathologisch-anatomischen Veränderungen betreffend fanden bei Verabreichung des Emetin per os, subkutan oder intravenös eine Reizung des ganzen Magendarmkanals mit verschiedenen Graden von Entzündung *Magendie* und *Pelletier* (1817), *Schroff* (1856), *Schuchardt* (1858), Hyperämie des Magens und der oberen Hälfte des Darms *Pécholier* (1862), Veränderungen der Magen- und Darmschleimhaut *Dyce Dyckworth*. Die charakteristischen Einwirkungen auf den Verdauungstraktus traten bei Darreichung des Emetin per os und subkutan in gleicher Intensität hervor; nur fehlten bei Aufnahme des Mittels per os sehr häufig die Darmaffektionen, weil das Emetin durch den Brechakt grösstenteils wieder entleert worden war. Die charakteristischen Magendarmaffektionen entzündlicher Natur traten immer erst auf nach 18—24 Stunden. Die Schleimhaut des Dünndarms, weniger die des Dickdarms, war bald leicht fleckig injiziert und katarrhalisch geschwollen, bald überall dunkelscharlachrot, mit locker sitzendem, schleimig-eitrigem Sekret bedeckt. Mikroskopisch zeigte der Darminhalt Massen abgestossener Epithelien und Eiterkörperchen. Diese Affektionen sollten durch die allgemeine Wirkung des Emetin auf das Nervensystem und die Zirkulation zustande kommen (*Podwyssotzki* 1879). Endlich fand eine Entzündung und Ecchymosierung der Schleimhäute des Digestionstraktus bei Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden und zwar

ohne nennenswerte Unterschiede zwischen der Wirkung des Emetin und des Cephaëlin *Lowin.* — Gleichviel auf welche Art das Emetin gereicht worden war, stets wurde dasselbe unverändert resorbiert (*Foulkrod* 1878).

Blut.

Entsprechend der Erfahrungstatsache, dass Alkaloïdsalze von neutraler Reaktion an roten Blutkörperchen und aufgelöstem Hämoglobin meist keine Veränderungen hervorzubringen pflegen, konnte auch zunächst eine direkte Einwirkung des Emetin auf das Blut nicht nachgewiesen werden (*Foulkrod* 1878). Spätere Versuche kamen wenigstens zu dem Resultat, dass bei der Einwirkung von Emetin die Zusammensetzung der Blutgase sich wesentlich verändere, analog der Wirkung von Antimon und Arsen, indem die Menge der Kohlensäure bedeutend abnimmt bei ziemlich sich gleich bleibendem Sauerstoffgehalt, infolge einer Oxydationshemmung, indem durch schädigende Einwirkung auf die Zellen die Stoffwechselprodukte, der weiteren Zersetzung entzogen, alkalientziehend aufs Blut einwirken, womit immer eine Verminderung der Blutkohlensäure verbunden ist. (*H. Meyer* und *Fr. Williams* 1880), und nicht lange nachher stellten Versuche fest, dass durch Ipecacuanhapräparate Blutkörperchen aufgelöst werden (*R. Farquharson* 1883, 1889); desgleichen eine Reihe von Versuchen, angestellt an Katzen-, Kaninchen-, Ochsen-, Hammel- und Taubenblut, dass salzsaure Cephaëlinlösungen schwach, salzsaure Emetinlösungen noch schwächer hämolytisch, dagegen weder salzsaure Emetin-, noch salzsaure Cephaëlinlösungen umwandelnd auf Hämoglobin einwirken (*Lowin*).

Kreislauf.

Frequenzabnahme des Herzschlages durch Emetin fand *Pécholier* (1862). Grössere Gaben Emetin, subkutan oder intravenös gegeben, töteten durch Herzparalyse, und es sank der

Blutdruck, durch kleine Dosen wenig alteriert, erst kurz vor dem Tode rasch ab (*Dyce Dyckworth*). Emetininjektionen bewirkten Verminderung des arteriellen Druckes durch Herzparalyse und anfangs Beschleunigung, dann Verlangsamung der Herzbewegung — erstere wahrscheinlich durch Paralyse der zum Herzen gehörigen Hemmungsfasern des N. vagus, letztere durch Herzparalyse (*Foulkrod* 1878). Das Froschherz wurde durch Emetin gelähmt: die Ventrikelkontraktionen wurden mehr peristaltisch, alsbald traten Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge ein, schliesslich blieb das ganze Herz in einem ausgesprochen paralytisch-diastolischen Stillstand stehen, der weder durch mechanische Reize noch durch Atropin beseitigt werden konnte. Dabei blieb unentschieden, ob die Herzlähmung durch Einwirkung auf die Ganglien oder die Muskulatur des Herzens zustande kam. Katzen wurden bei den Versuchen rasch schwach und fielen um; unter denselben Erscheinungen, nur noch viel rapider, verendeten Katzen, selbst bei viel kleineren Gaben, nach intravenöser statt subkutaner Vergiftung (*Podwyssotzki* 1879). Versuche mit den beiden Alkaloïden, angestellt bei Froschherzen, teils am *William*schen Durchströmungsapparat, teils an gefensterten Fröschen ergaben für Emetin: bei Zusatz von Emetin zum Blute sank bei einer gewissen Konzentration die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens, zunächst stieg aber die vom Herzen geförderte Blutmenge durch Zunahme des Schlagvolumens, ähnlich wie bei der Digitaliswirkung; ausserdem zeigten sich Unregelmässigkeiten in der Schlagfolge. Bei weiterem Fortgang der Vergiftung nahm die Frequenz der Kontraktionen stärker ab als die Intensität derselben; schliesslich wurden die Schläge immer unregelmässiger, die Kontraktionen mehr peristaltisch, bisweilen folgten auf eine Ventrikelkontraktion mehrere Vorhofskontraktionen, bis endlich die Ventrikelkontraktionen ganz aufhörten. Atropin hob die Wirkung nicht auf. Es musste also Emetin unter allen Umständen als Herzgift gelten mit

gleichzeitig lähmender Wirkung auf die Muskulatur und die excitomotorischen Nerven des Herzens. Versuche derselben Art ergaben für Cephaëlin: die bis zum Eintritt der Wirkung erforderliche Dosis war grösser; bei einer Dosis, die $2^1/_2$ mal so gross war als bei Emetin sank die Intensität der Kontraktionen, während die Frequenz nur wenig sich veränderte. Bei längerer Einwirkung wurden die Kontraktionen immer oberflächlicher und das Schlagvolumen schliesslich = 0 bei nicht allzu geringer Frequenz der Herzschläge. Das Herz erholte sich nicht so leicht wie nach der Einwirkung von Emetin, wenn das vergiftete Blut durch reines ersetzt wurde. Atropin veränderte ebenfalls nichts an dem Zustand des Herzens. Das freigelegte Herz wurde aber schliesslich durch Cephaëlin ähnlich beeinflusst wie durch Emetin: unregelmässige Schlagfolge und bedeutende Herabsetzung der Schlagfrequenz; doch setzte die Wirkung nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Durch Vergiftung mit Emetin sowohl als mit Cephaëlin gingen Tiere wie Kaninchen, Igel, Meerschweinchen, Tauben und Hunde an Herzparalyse zu Grunde. Die absolut tötliche Dosis war für beide Alkaloïde nicht wesentlich verschieden (*Lowin*).

Respirationstraktus.

Eine Abnahme der Atemfrequenz sah *Pécholier* (1862); desgleichen, auch nach N. vagusdurchschneidung *Foulkrod* (1878). Lungenaffektionen konnten nach Emetinvergiftungen zwar nicht, wohl aber nach Cephaëlinvergiftung in zwei Fällen (bestehend in Blutextravasaten) gefunden werden (*Lowin*).

Nervensystem.

Depression des zentralen Nervensystems bis zu Kollaps und Paralyse der sensitiven Nerven sah *Pécholier* (1862). Lokal appliziert machte Emetin allmählich Funktionsverlust der Nerven und war nach längerer Einwirkung des Mittels keine Rückkehr in den normalen Zustand mehr möglich. Bei direkter Ein-

wirkung auf Gehirn und Rückenmark zeigte sich keine Wirkung. Dagegen erzeugten Emetininjektionen durch Wirkung auf das Gehirn Schlaf und coma (*Foulkrod* 1878).

Nervenmuskelsystem.

Nach seinen Versuchen mit Emetin konstatierte déminution de la motricité nerveuse et de la contractilité musculaire sowie nach bereits vollkommener Reflexlähmung das Vorhandensein von noch schwachen Muskelzuckungen *Pécholier* (1862). Das Gesetz, dass alle Substanzen mit einer spezifisch emetischen Wirkung in naher Beziehung zu den quergestreiften Muskelfasern dadurch stehen, dass sie die Erregbarkeit derselben vernichten, fand ausser bei zahlreichen anderen organischen Giften auch durch einige Versuche mit Emetin bestätigt *Harnack* (1869); ebenso fand nach Emetin die Muskelerregbarkeit herabgesetzt und eine eigentümliche Verlängerung der Zuckungskurve des Froschmuskels *Weyland* (1869). Für die nach Emetinvergiftung entstehenden Konvulsionen und die Aufhebung der Reflextätigkeit wurde der spinale Ursprung festgestellt; ferner ein Intaktbleiben der willkürlichen Muskeln, wenn auch deren Kontraktilität durch direkte Berührung mit der Alkaloïdlösung vernichtet ward. Eine Wirkung auf die Pupillen fehlte (*Foulkrod* 1878).

Im Laufe von $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden entstand bei Fröschen eine allgemeine Paralyse ohne irgend welche Reizerscheinungen, bestehend in Abnahme der willkürlichen Bewegungen bis zum schliesslichen Verschwinden derselben, auch trotz der intensivsten äusseren Reize; dasselbe Bild trat bei Reflexfröschen auf, ein Beweis, dass die Lähmung das Rückenmark betraf. Myogramme von Emetinmuskeln in verschiedenen Stadien der Giftwirkung wichen durchaus nicht vom normalen Zuckungsverlauf ab (*Podwyssotzki*). Letzteres Resultat stellte die muskellähmende Wirkung des Emetin in Frage und drohte das oben angeführte Gesetz umzustossen, bis durch eine Reihe von Versuchen mit

Emetin (*Podwyssotzky* und *Merck*) unter geeigneten Versuchsanordnungen sicher gestellt wurde, dass zwar kleine Dosen keine Muskelwirkung besitzen, grosse Dosen aber die Muskelkurve schädigen, und zwar in der Weise des Bleis (*Kobert* 1882). An Rana esculenta gemachte Versuche zeigten, dass die Wirkung des Cephaëlin von der des Emetin nur ganz unbedeutend abweicht. Die periphere Einwirkung verschieden konzentrierter Lösungen auf isolierte Froschnervenmuskelpräparate war für Emetin und Cephaëlin weder auf Nervenmuskelpräparate noch auf motorische Nerven allein eine erhebliche (*Lowin*).

Temperatur-

abnahme in der Mundhöhle und im Ohr bei gleichzeitiger geringer Steigerung in recto infolge von Hyperämie fand *Pécholier* (1862).

Ausscheidung.

Die Angabe, dass Emetin unverändert durch die Nieren und die Magendarmschleimhaut abgeschieden werde (*Foulkrod* 1878), wurde in Frage gestellt durch zahlreiche Versuche, bei denen niemals, weder im Erbrochenen noch im Darminhalt, selbst nicht einmal im Harn Emetin nachgewiesen werden konnte (*Podwyssotzki* 1879). Ebenso konnte keines der beiden Alkaloïde im Harn von Warmblütern mit Bestimmtheit nachgewiesen werden von *Lowin*, dem es ebensowenig wie seinen Vorgängern gelang, mit absoluter Sicherheit überhaupt einen Weg nachzuweisen, auf welchem die Alkaloïde aus dem Organismus ausgeschieden werden, da eine einwandsfreie Bestimmungsmethode der beiden Alkaloïde noch nicht existiert. Auf eine Ausscheidung durch die Nieren weist allerdings die Tatsache hin, dass, gleichviel, wie Emetin gegeben worden war, das Mittel Albuminurie verursachte — auch war die Leber zuckerhaltig — (*Foulkrod* 1878).

Ebenso fand bei seinen Versuchen an Kaninchen, Igeln, Meerschweinchen, Tauben und Hunden die Nieren von beiden

Alkaloiden, stärker allerdings von Cephaëlin als von Emetin angegriffen *Lowin*.

Vergleich zwischen der Wirkung von Emetin und Cephaëlin.

Beide Substanzen (als salzsaure Salze) zeigten qualitativ im wesentlichen die gleiche Wirkung: beide waren in hohem Grade emetisch, quantitativ aber das Emetin nur $^1/_2$ mal so emetisch als Cephaëlin, dessen nausea doppelt so gross war, als die von Emetin (*Wild* 1895).

Salzsaure Emetinlösungen wirkten schwächer hämolytisch als salzsaure Cephaëlinlösungen. Am freigelegten Froschherz setzte die Wirkung bei Cephaëlin nicht so schnell ein und war weniger intensiv. Bei Durchströmungsversuchen wirkte das Emetin schon in $2^1/_2$ mal schwächerer Konzentration. Bei Emetin sinkt die Schlagfolge bis zum völligen Stillstand des Herzens und es steigt zunächst sogar die geförderte Blutmenge infolge von Zunahme des Schlagvolumens (Digitaliswirkung). Bei Cephaëlin wird die Schlagfrequenz wenig alteriert, dagegen sinkt von Anfang an die Intensität der Kontraktionen, bis das Schlagvolumen zuletzt = 0 wird. Bei Erneuerung des Blutes erholt sich das Herz leichter nach Emetin- als nach Cephaëlinvergiftung. In den Konjunktivalsack gebracht setzt Cephaëlin eine intensivere Reizung als Emetin. Beide Gifte töteten durch Herzparalyse; die tötliche Gabe wurde für Emetin auf 0,057 gr, für Cephaëlin auf 0,032 gr pro Kilogramm des Versuchstieres berechnet. Beide Substanzen bewirkten fast gleiche Veränderungen der inneren Organe; nur waren die durch Cephaëlin hervorgerufenen intensiver. Lungenaffektionen wurden nach Emetinvergiftung nicht beobachtet, dagegen konnten bei Cephaëlin-vergifteten Tieren 2 mal Lungenblutextravasate nachgewiesen werden. Auch die Nieren wurden von Cephaëlin mehr angegriffen, während die Entzündung des Digestionstraktus keine nennenswerten Unterschiede zeigte. Cephaëlin wirkte

emetisch bedeutend stärker, so dass dieser Unterschied sogar bei Verwendung der Extrakte der Emetin-reicheren Rioipecacuanha beziehungsweise der Cephaëlin-reicheren Carthagenaipecacuanha ganz deutlich war (*Lowin*).

Durch diese zahlreichen und eingehenden, wenn schon in manchen Punkten sich widersprechenden Tierversuche war nun wenigstens ein fester Boden geschaffen für weitere Versuche am Krankenbette und etwaigen solchen eine sichere Richtung, nach welcher hin dieselben sich zu bewegen hatten, gegeben worden. Von den pharmakologischen beziehungsweise therapeutischen Wirkungen der Ipecacuanhapräparate auf Menschen seien nun im Nachstehenden alle, soweit dieselben als einigermassen richtig und plausibel sich bis in unsere Zeit herein Anerkennung und Geltung bewahrt haben, angeführt, in derselben Uebersicht wie die Tierexperimente.

Applicationsstelle.

Nach *Binz* wirkt das wirksame Prinzip der Ipecacuanha reizend auf menschliche Gewebe: sehen wir nach, in wie weit darüber Erfahrungen und Beobachtungen an den einzelnen Organen vorliegen. Dass Ipecacuanha, in Form von Pulverstaub in die Augen gelangt, daselbst reizend wirkt, ist eine vielfältig beobachtete Tatsache. *Thamhäyn* sah sogar dabei eine Neuralgie mit vorübergehendem Aufgehobensein des Sehvermögens sich entwickeln. Bei den Apothekern ist diese Reizwirkung so gefürchtet, dass sich dieselben bei intensiverer Beschäftigung mit Ipecacuanhastaub das ganze Gesicht davor schützen; denn auch die äussere Haut wird durch stärkere Einwirkung von Ipecacuanha stark gereizt: Salben aus Ipecacuanhapulver, wiederholt auf dieselbe Hautstelle appliziert, bewirken zunächst Erythem, und schliesslich kleine, in Gruppen gestellte, stark brennende und juckende Pusteln mit einem grossen, roten Hofe, und zunächst keine Narbenbildung; nur bei sehr starker und

langdauernder Anwendung wird auch die Lederhaut geschwürig, wonach sich dann allerdings Narben bilden. Auch auf Wundflächen und der Präputialschleimhaut wurde starke Irritation beobachtet. Emetin verursachte auf der Mund- und Zungenschleimhaut heftig brennende Empfindung sowie vermehrte Sekretion der Mund- und Speicheldrüsen, in den fauces aber lästige Beschwerden, wie Würgen etc. Ueber die reizende Wirkung auf andere Organe siehe das Weitere.

Magendarmkanal.

Der von verschiedenen Beobachtern empfohlene Nutzen sehr kleiner Dosen von Ipecacuanha bei darniederliegendem Appetit und Dyspepsie, bedingt durch Anregung der Sekretion der Schleimhaut sowie der Bewegungen des Magens, wird von vielen anderen sehr bezweifelt, da sie im Gegenteil, besonders bei fortgesetztem Gebrauche Schwinden der Esslust, belegte Zunge, Druck und Unbehagen im Magen verbunden mit Angstgefühl, überhaupt Verdauungsstörungen eintreten sahen. Allgemein bekannt und anerkannt ist von Ipecacuanha beziehungsweise von Emetin deren brechenerregende Wirkung, welcher ein stark ausgesprochenes Stadium von nausea mit dem geläufigen Symptomenkomplex vorausgehen soll. Aber schon darüber gehen die Ansichten auseinander, ob die Ipecacuanha ein wirklich sicheres und zuverlässiges Brechmittel ist. Während die einen gerade diese Eigenschaft des Mittels rühmend hervorheben, weisen die anderen, um die gegenteilige Behauptung zu stützen, auf die übliche Verordnung der Brechwurzel mit Brechweinstein zusammen hin, sowie auf die innerhalb weiter Grenzen gelegene emetische Quantität (0,1—2,0 Gramm). Dass diese Unterschiede, wenigstens zu einem Teil, bedingt sind durch den verschiedenen Gehalt der Wurzel an den wirksamen Substanzen, wird schon dadurch wahrscheinlich, dass die für Emetin angegebene brechenerregende Dosis sich innerhalb engerer Grenzen hält (0,004—0,01 Gramm). Das Erbrechen selbst wird an-

gegeben als leicht und ohne Würgen vor sich gehend, nur 1—2 mal erfolgend, obschon manche auch von anhaltendem Erbrechen berichten. Der Brechakt soll begleitet sein von vermehrter Sekretion des Pankreas, der Leber und des Duodenums, und das Abgesonderte gleichzeitig mit dem Mageninhalt hinausbefördert werden. Das Zustandekommen des Erbrechens erklärt man sich durch eine Reizung der Magenschleimhaut, sei es nun, dass die wirksamen reizenden Bestandteile direkt auf die Schleimhaut appliziert, oder bei Verabreichung der Substanzen auf einem anderen Wege als per os auf der Schleimhaut wieder ausgeschieden werden. Die beim Brechakt überhaupt unerwünschten Nebenerscheinungen, wie Kollaps, Durchfälle und sonstige Verdauungsstörungen sollen weniger ausgesprochen sein als bei anderen Brechmitteln, weshalb Ipecacuanha von jeher bei Kindern, Greisen und anderen schwächlichen Individuen bevorzugt wurde. Dass die Wirkung auch danach verschieden sei, ob man eine einzige grössere Gabe oder aber wiederholte, zeitlich verteilte, kleinere Gaben reichte, wurde ebenfalls behauptet, indem im ersteren Falle sehr rasch und sicher Erbrechen erfolge, im letzteren aber das Erbrechen später eintrete, die Uebelkeit andauernder und die Absonderungen des Magens und der Leber stärker vermehrt seien. Unterschiede, welche zum Teil wohl selbstverständlich sind. Dass die wirksamen Bestandteile der Brechwurz ausser Erbrechen auch Darmentleerungen herbeizuführen vermögen, wird so ziemlich allerseits zugestanden; ebenso sind wohl die meisten darüber einig, dass Durchfall eher nach Emetin als nach Brechwurzel erfolge und erklären diesen Unterschied in der Wirkung durch den Gehalt der Droge an Ipecacuanhasäure, durch welche die abführende Wirkung des Emetin kompensiert werde. Genannte Wirkung auf den Darm sei stärker nach öfter wiederholten, kleineren Gaben, die ohne Erbrechen zu veranlassen, in den Darm gelangen, wie umgekehrt die peristaltische Wirkung auf den Darm um so mehr ausbleiben wird, je mehr von der

wirksamen Substanz durch den Brechakt vorher entleert wurde. Neigung zu Obstipation soll nach wiederholter Anwendung der Ipecacuanha nicht zurückbleiben wie bei verschiedenen anderen Abführmitteln. Die abführende Wirkung erklärt man sich ebenso wie das Erbrechen durch Reizung der Schleimhaut und reflektorisch auf der Bahn des Darm- beziehungsweise Magenvagus zustande kommend. Die sekretionsvermehrende Wirkung der Ipecacuanha auf die Darmschleimhaut, die allerdings mehr nach Analogie des Tierexperimentes als auf Grund von wirklichen Beobachtungen am Menschen angenommen wird, wurde angewandt bei darniederliegender Verdauung, sowie gegen die verschiedensten Folgesymptome von Verdauungsstörungen. Wir kommen zu der Wirkung, welcher die Ipecacuanha ihr Bekanntwerden in Europa und ihren Namen „Ruhrwurzel" verdankt. Vielfachem Wechsel sind die Ansichten über diese antidysenterische Wirkung unterworfen gewesen. Während die Mehrzahl der Beobachter nur bei leichten Fällen in den späteren Stadien dem Mittel eine Wirkung zugestand, ist dasselbe in neuerer Zeit wieder auf das lebhafteste von verschiedenen Seiten empfohlen worden, sowohl bei den akuten, wie bei den chronischen Formen von Ruhr; besonders die Ruhr der Tropen sollte günstig auf Ipecacuanha reagieren. Der therapeutische Nutzen bei Tropenruhr lässt sich in Wirklichkeit auch nicht leugnen; das zeigen die Resultate in Indien: in Madras war die Sterblichkeit der Dysenteriefälle gewöhnlich $71^0/_{00}$; unter der Behandlung mit Ipecacuanha wurde sie auf $13^0/_{00}$ reduziert und in Bengalen fiel sie von $80{,}2^0/_{00}$ auf $28{,}8^0/_{00}$. Viel weniger, grossen Teils sogar garnicht durch die Ipecacuanhatherapie beeinflusst wird dagegen die einheimische Ruhr. Vielleicht, dass dieser Unterschied im Erfolg bedingt ist durch die verschiedene Aetiologie der Dysenterie: die Tropendysenterie wird meist durch Amöben, die einheimische gewöhnlich durch spezifische Bazillen verursacht. Von den Versuchen, die Heilerfolge der Ipecacuanha bei Ruhr zu erklären, sei als nur der Geschichte angehörend

kurz erwähnt die Hypothese von *Trousseau*: das Mittel schaffe eine substitutive und sistiere dadurch die primär vorhanden gewesene Entzündung. *Wernich* glaubte das Wesen der Wirkung darin gefunden zu haben, dass die Ruhrwurz zufolge ihrer reizenden Wirkung auf den Darmkanal die bei Dysenterie vorhanden gedachte Atonie dieses Organs beseitige. *Rossbach* sah in dem Ipecacuanhaalkaloïd ein Protoplasmagift, durch welches kleinste krankheitserregende Organismen im Darm vernichtet werden. In der Tat hindert Ipecacuanha in Kulturen das Wachstum von Milzbrandbazillen und vermag diese sogar zu töten. Aber wenn man bedenkt, dass solch eine innere Desinfektion des Organismus bisher mehr oder weniger nur ein frommer Wunsch geblieben ist, wird man auch letzterer Hypothese nicht zu viel Wert beilegen, es sei denn, dass man die Wirkung eher darin erblickt, dass durch die purgierenden Eigenschaften der Ipecacuanhaalkaloïde eine Unmasse der in Betracht kommenden Mikroben aus dem Darm entfernt und dadurch für den Körper unschädlich gemacht wird, beispielsweise wie beim sogenannten Coupieren des typhus abdominalis durch Kalomel. Die günstige antidysenterische Wirkung wurde jedoch auch bei Benutzung von Ipecacuanha, welche künstlich von den alkaloïdischen Substanzen befreit worden war, beobachtet. Versuche mit dieser radix Ipecacuanhae deemetinisata in Indien und den deutschen Kolonien haben sehr befriedigende Erfolge erzielt. Die in der radix Ipecacuanhae deemetinisata dabei in Betracht kommende, interessante, wirksame Substanz kann aber kaum eine andere sein, als die schon oben erwähnte Ipecacuanhasäure, welche *Kobert* mit *Kimura* einer eingehenden Prüfung zu unterziehen im Begriffe steht. Nach *Husemann* ist auch diese Ipecacuanhasäure die Ursache, warum nach Darreichung der Brechwurzel viel seltener Durchfälle eintreten als nach Emetin (siehe oben). In gewisser Analogie mit der Verabreichung bei Dysenterie gab man Ipecacuanha auch bei Cholera, und bei typhus abdominalis, im Beginn gegeben, sollte das

Mittel denselben coupieren, ihm einen gelinderen Verlauf geben und eine frühzeitige Krisis herbeiführen; in den ersten drei Tagen dieser Krankheit die vollkommensten Beweise seiner Wirksamkeit liefernd, sollte letztere um so mehr abnehmen, je später das Mittel gegeben. Auch Darmkatarrhe verschiedenster Herkunft behandelte man mit Ipecacuanha: alles dies, inwieweit mit Recht, soll dahingestellt bleiben.

Blut.

Ueber eine Einwirkung irgend welcher Art auf dasselbe existieren keinerlei Beobachtungen. Dagegen wurden unserem Mittel blutstillende Eigenschaften zugeschrieben, die allerdings vielfach bestritten wurden und bisher noch keine befriedigenden Erklärungsversuche fanden. Weniger spärlich sind die Angaben über die Einwirkung auf den

Blutkreislauf.

Wenn auch seltener als bei anderen Brechmitteln, konnte doch oft genug auch nach Ipecacuanhamedikation Kollaps beobachtet werden. Es lag nahe, das Zustandekommen desselben nicht so fast als eine spezifische Wirkung des Mittels, denn vielmehr als eine Folge des Brechaktes anzusehen, bedingt durch Druck auf die Aorta infolge von Kontraktion des Zwerchfells. Es war daher überraschend, als *Turnbull* übereinstimmend mit *Naumann* u. a. beobachtet haben wollte, dass bei Applikation von Ipecacuanhapulver auf die von Epidermis entblösste Haut die Pulsfrequenz abnehme. An 6 gesunden Männern, welche alle 15 Minuten 0,6 Gramm Ipecacuanhapulver nahmen, konstatierte *Ackermann* ein Schwanken der Pulsfrequenz mit vorwiegender Neigung zum Sinken bis zum Eintritt der nausea, mit Eintreten der nausea schnelle Zunahme der Frequenz bis zu bedeutender Höhe, um mit dem ersten oder zweiten Erbrechen den Höhe- und Wendepunkt zu erreichen; endlich, nach vollendetem Erbrechen abermaliges Absinken der Frequenz,

welches bis zum Ende der nausea schnell, später allmählich erfolgte, so dass die Pulszahl zum Schluss der Beobachtung etwas niedriger war, als beim Beginn derselben. Dabei war der Puls durchgängig um so kleiner, je höher, um so voller, je tiefer seine Frequenz sich bewegte. — Nächst der brechenerregenden und antidysenterischen Wirkung der Ipecacuanha ist am meisten bekannt deren Einfluss auf den

Respirationstraktus.

Das Hauptkontingent zu Beobachtungen in dieser Beziehung stellten neben Kranken von jeher Pharmazeuten, die sich mit Verarbeiten der Wurzel zu befassen hatten und dabei deren Staub einatmeten. Die dabei entstehenden Symptome werden beinahe durchweg übereinstimmend angegeben als: Niesen, Schnupfen, Heiserkeit, Kitzeln und Hustenreiz bis zum förmlichen Krampfhusten, Gefühl von Zusammenschnüren in den oberen Luftwegen, Beklemmung, Dyspnoë, asthmatische Zustände, schwerstes Suffokationsgefühl. Dieser Zustand dauerte bald kürzer, bald länger (bis mehrere Tage), und besserte sich meistens unter reichlicher Expektoration. Von einigen Seiten wurde behauptet, dass es sich in diesen Zuständen um eine bis zu bronchitis capillaris cruposa vorgeschrittene Reizung und Entzündung der feineren Luftwege handle, da wiederholt weissen Würmern gleichende, den Abdruck der feineren bronchi darstellende Sputa, ebenfalls unter Nachlass der Erstickungserscheinungen ausgeworfen wurden. (Eigenbeobachtung von *Robertson*.) Nebenwirkungen auf die Digestions- und Kreislaufsorgane von der oben beschriebenen Art kamen auch bei dieser Aufnahme des Mittels in den Körper vor. Der allgemein geltende Lehrsatz, dass Brechmittel in refracta dosi expektorierend wirken, zusammen mit dem oft beobachteten Zustandekommen einer zum Teil recht starken Expektoration nach Einatmung von Ipecacuanhastaub führte dazu, unser Mittel unter die Expektorantien des Arzneischatzes einzureihen. *Nothnagel-*

Rossbach denken sich diese expektorierende Eigenschaft in einfachster Weise so, dass das innerlich angewandte Mittel durch Reizung der Schleimhaut der Lungenluftwege Husten errege und dadurch zum Aushusten anrege. Besonders wenn bei Katarrhen der Respirationsorgane die Schleimhaut trocken und mit zähem Sekret bedeckt ist, soll nach anderen durch Ipecacuanha eine Verflüssigung des Sekrets angeregt werden, infolgedessen die Spannung nachlassen, der Hustenreiz sich mildern, der Auswurf reichlicher und bequemer aufsteigen. Eine noch andere Erklärung der Wirksamkeit der Ipecacuanha bei Katarrhen der Respirationsorgane geht davon aus, dass das Mittel die Fähigkeit besitze, die peripheren sensiblen Nerven minder erregbar zu machen und dadurch die von der erkrankten Schleimhaut ausgehenden, reflektorisch eine Verschlimmerung der Entzündung setzenden Reize an Intensität und Zahl zu beschränken. Bei Keuchhusten stand die Brechwurzel früher in dem Rufe eines Abortivmittels. Noch in neuester Zeit wurde Ipecacuanha angewandt zur Behandlung der Pneumonie nach der Methode von *Dreyfus-Brisac*, die darauf hinausläuft, die Lungen zu entlasten (décongestioner), um dieselben zu befähigen, der Infektion Herr zu werden. *Perreau* berichtet über 41 systematisch derart „mit gutem Erfolg" behandelte Fälle. Besonders, wenn die Krankheit von Anfang an mit Ipecacuanha behandelt wurde, sah *Perreau* „gute" Erfolge, wie Verminderung der Dyspnoë und des Schmerzes, Vermehrung und Erleichterung der Expektoration, Verschwinden der rubiginösen Farbe des Auswurfs, Sinken der Temperatur. Emetin eignete sich bei genannten Versuchen besser als Cephaëlin. Kranke mit bemerkenswerten Defekten im Digestionstraktus und ausgesprochenen Herzfehlern waren für die Behandlung nicht geeignet. Wie viel von den günstigen Symptomen bei den genannten Untersuchungen als Wirkung der Ipecacuanhaalkaloïde anzusehen ist, darüber lässt sich hier nicht aburteilen. Aber auch im günstigsten Falle sind die Erfolge

teuer genug erkauft durch die schädigenden Nebenwirkungen auf den Verdauungsapparat und besonders aufs Herz, von welch letzterem ja gerade bei der Pneumonie so viel, in vielen Fällen sogar alles abhängt. Die Respiration wurde bei den schon erwähnten Versuchen *Ackermanns* im allgemeinen zu derselben Zeit frequenter wie der Puls oder aber weniger frequent; sie stieg aber verhältnismässig nie so hoch wie die Pulsfrequenz. — Die Wirkung auf das

Nervensystem,

soweit eine solche überhaupt beobachtet wurde, wird als eine herabstimmende angegeben, sich äussernd in Gähnen, Schläfrigkeit, Beruhigung bei Krämpfezuständen verschiedener Art, und zwar soll die beruhigende Wirkung nur der Wurzel zukommen, nicht dem Emetin; besonders bei Krampfwehen findet Ipecacuanha ja heutzutage noch ziemlich verbreitete Anwendung in Form des bekannten pulvis Doweri (Ipecacuanhae opiatus). Allerdings berichtet *Strumpf* von der Frau eines Apothekers, bei welcher das in ihrer Nähe vorgenommene Einschütten von Ipecacuanhapulver Zuckungen hervorrief, welche gegen acht Tage andauerten. Warum sollten dieselben aber nicht einfach hysterischer Natur gewesen sein können, eine Vermutung, die schon durch die lange Dauer der Krämpfe nahe gelegt wird! — Die

Temperatur

verhält sich nach *Ackermann* bei Ipecacuanhagebrauch im wesentlichen ebenso, wie unter normalen Verhältnissen, während nach *Duméril*, *Lecointe* und *Demarquay* nauseose Dosen ein geringes Sinken, Dosen von 1,8 Gramm der Wurzel aber ein Ansteigen der Körperwärme um 1—2° bedingten. — Von der

Ausscheidung

der Ipecacuanhaalkaloïde und eine etwa damit verbundene Wirkung auf drüsige Organe ist nichts bekannt. Nur wurde von

einigen eine Anregung der Hauttätigkeit und Schweissbildung hervorgehoben und darum die Ipecacuanha bei unkomplizierten Erkältungszuständen der verschiedensten Art empfohlen und angewendet.

Dass wiederholt gerade auch bei Ipecacuanha Idiosynkrasie beobachtet werden konnte, sei nur kurz erwähnt.

Als Gegengifte bei einer etwaigen Ipecacuanhavergiftung werden von *Strumpf* angegeben gerbstoffhaltige Arzneien, indem Gerbsäuren mit Emetin unlösliche Verbindungen eingehen.

Eine Besprechung der Indikationen, welche sich aus den angeführten, bisherigen Beobachtungen an Menschen für die Anwendung der Ipecacuanha in der Praxis ergeben, in einem besonderen Kapitel unterblieb, weil das hierüber zu Erörternde grösstenteils im Vorhergehenden schon enthalten ist, um unliebsame Wiederholungen zu vermeiden.

Die im Vorhergehenden zusammengestellten Beobachtungen und Erfahrungen über die Wirkungen der Brechwurzel und ihrer Bestandteile an Menschen sind im Laufe der Zeit mehr oder weniger im einzelnen gewonnen, aufgezeichnet und auf diese Weise gesammelt worden; systematische und methodische Untersuchungen an Menschen zum Zwecke einer genauen und sicheren Erkenntnis der Wirkungen existieren nur hinsichtlich der Wirksamkeit der Ipecacuanha beziehungsweise der Ipecacuanhasäure bei Dysenterie, sowie der Einwirkung der Brechwurzel und deren alkaloïdischen Substanzen auf Puls, Respiration und Temperatur in Form einer Dissertation von *Ackermann* (Rostock 1856); mit den einzelnen, von einander getrennten Alkaloïden, die erst 1894 rein dargestellt worden waren, machte meines Wissens solcherlei Versuche nur *Perreau* (siehe oben).

So sehr es nun im Interesse einer genaueren Dosierung und vielleicht überhaupt einer rationelleren Medikation gelegen wäre, statt der Brechwurzel deren beide Alkaloïde Cephaëlin und Emetin, oder vielleicht nur eines derselben in die Praxis

einzuführen, so steht diesem Wunsche doch hindernd im Wege einmal die leichte Zersetzlichkeit beider Alkaloïde, sodann, wenigstens vorerst, deren hoher Preis,[1]) so dass die nachfolgenden Versuche, soweit dieselben überhaupt zu einem Resultate kommen, zunächst mehr theoretisches als praktisches Interesse bieten. Wenn ich dabei weit hinter dem zurückgeblieben bin, was sich überhaupt hätte erreichen lassen und ich selbst zuerst mir vorgenommen hatte, bitte ich das durch die ungünstigen äusseren Verhältnisse zu entschuldigen, nicht in letzter Linie auch durch das Krankenmaterial (Volkslungenheilstätte, nachher Provinzialirrenanstalt), welches sich ausserdem nur insoweit zu Versuchszwecken hergeben wollte, als keine subjektiv unangenehmen Wirkungen von den Mitteln bekannt waren. Bei sämtlichen, in der Heilstätte befindlichen Lungenkranken liess ich zunächst mehrere Wochen vor Beginn der Versuche stets genau die Tagesmenge des Auswurfs nach dem von jedem Patienten jederzeit mit sich zu führenden und einzig und allein zur vorläufigen Beseitigung des Auswurfs zu benützenden, von 10 zu 10 ccm graduierten *Dettweiler*schen Taschenspuckfläschchen bestimmen und für jeden Tag auf dem Rande der Temperaturkarte eintragen. Nach Ablauf der genannten Zeit wurden diejenigen Temperaturkarten, auf welchen während der ganzen Zeit die Tagesmenge des Auswurfs als = 0 oder sich gleich bleibend angegeben war, gesammelt und von den Eigentümern der Karten nur diejenigen berücksichtigt, deren krankhafter Lungenbefund ein möglichst vorgeschrittener war, also dem Stadium II und III der bei uns gebräuchlichen Einteilung *Turbans*[2]) entsprach. Bei dieser Auslese leitete mich der Gedanke, dass, wenn überhaupt, so am ehesten bei längere Zeit

1) Die beiden Alkaloïde kosten bei Merck (hergestellt nach Dr. Paul) à 1 Gramm: das Emetinum hydrochloric. 4.50 M., das Cephaëlinum hydrochloric. 9.00 M.

2) I. Stadium: Leichte, höchstens auf das Volumen eines oder zweier halben Lappen ausgedehnte Erkrankung.

vorher gänzlich fehlendem oder quantitativ sich konstant gebliebenem Auswurf und möglichst weit vorgeschrittener Erkrankung eine womöglich zahlenmässig nachweisbare expektorierende Wirkung der Alkaloïde festzustellen sei. Hatte ich doch oft genug Gelegenheit gehabt, zu beobachten, wie unter solchen Verhältnissen bei Behandlung mit Neutuberkulin *Koch* Auswurf überhaupt erst zustande kam, oder die bisherige Menge desselben beträchtlich vermehrt wurde, so schon bei Patienten mit verhältnismässig geringem bis kaum nachweisbarem Lungenkatarrh, besonders aber bei Leuten mit weiter vorgeschrittener Erkrankung. Letztere Beobachtung machte ich auch bei einzelnen Kranken, welche vor (gegen meine Absicht) oder nach den bei denselben mit den Ipecacuanhaalkaloïden angestellten Versuchen mit Neutuberkulin *Koch* behandelt wurden. Dass die mit Cephaëlin und Emetin behandelten Patienten gleichzeitig anderweitig medikamentös nicht behandelt, beziehungsweise entgegen meiner Absicht doch medikamentös behandelte von den Versuchen ausgeschlossen wurden, ist selbstverständlich. Unter den nach Massgabe des Auswurfs und des Lungenbefundes ausgesuchten Leuten berücksichtigte ich endlich nur solche, von deren Intelligenz und Willfährigkeit für die Versuchsresultate und deren Zuverlässigkeit am meisten zu erhoffen war. Den nach diesen Gesichtspunkten ausgesuchten Kranken teilte ich sodann mit, dass ich beabsichtige, an ihnen Versuche anzustellen mit

---

II. Stadium: Leichte, aber höchstens auf das Volumen zweier Lappen, oder schwere, aber höchstens auf das Volumen eines Lappens ausgedehnte Erkrankung.

III. Stadium: Alle Erkrankungen, die über St. II hinausgehen. —

Leichte Erkrankung = disseminierte Herde, die sich durch leichte Dämpfung, rauhes, abgeschwächtes, vesikuläres oder leicht bronchiales Atmen und feines bis mittleres Rasseln kundgeben.

Schwere Erkrankung = kompakte Infiltrate und Kavernen, welche sich durch starke Dämpfung, tympanitischen Schall, stark abgeschwächtes (unbestimmtes), bronchiales oder amphorisches Atmen, mittleres und grobes, klangloses und klingendes Rasseln kundgeben.

den beiden chemisch reinen, wirksamen Bestandteilen eines Arzneimittels, welches heute noch in der Mehrzahl der Fälle verordnet werde, bei denen es darauf ankomme, auf Husten und Auswurf einzuwirken; dass ich auf niemanden irgend welchen Zwang oder Druck ausübe, sondern es gänzlich dem freien Willen eines jeden überlasse, an den Versuchen sich zu beteiligen oder nicht; dass aber im Falle der Beteiligung alles darauf ankomme, genau auf alle, wenn scheinbar auch noch so geringfügigen Veränderungen am eigenen Körper und im Befinden zu achten und sich in den Aussagen und der Berichterstattung darüber ja nicht gegenseitig beeinflussen zu lassen. So ergab sich schliesslich die Zahl von 18 Versuchspatienten, die zunächst jeden Tag 3 mal, morgens, mittags und abends antreten mussten, damit ich jedesmal jedem derselben eigenhändig aus ein und demselben Tropfglas von ein und derselben wässerigen 1%igen, frisch bereiteten Emetinlösung eine von Dosis zu Dosis gewöhnlich um 1 Tropfen solange, bis zu unangenehme subjektive Empfindungen eintraten, steigende Anzahl von Tropfen in 15 bis 20 ccm Wasser verabreichen konnte. Bei diesem Vorgehen hatte ich die sicherste Garantie, nicht nur, dass die Tropfen auch wirklich eingenommen wurden, sondern auch dass die Dosierung eine möglichst korrekte und gleichmässige war; ausserdem befanden sich bei diesem Massenverfahren alle Patienten möglichst unter denselben äusseren Verhältnissen (der Witterung etc.). Vor jeder folgenden Verabreichung der Tropfen wurde jeder Kranke allein über die etwa an sich verspürten und überhaupt in Frage kommenden Wirkungen examiniert, wobei aber durch möglichst weit gefasste Fragestellung ein etwaiges „Hineinfragen" einer speziellen Wirkung vermieden wurde, und die Angaben in ein für jeden Patienten besonderes, für alle etwaigen Detailwirkungen rubriziertes Schema eingetragen. Die geringste als Einzeldosis gegebene Tropfenzahl[1]) war 3, die

1) Bei dem zu den Versuchen benutzten Tropfglas waren 10 ccm destillierten Wassers = 125 Tropfen; daraus resultiert der Gehalt eines

höchste 11, wie nachstehende Tabelle zeigt. Es wurden nämlich verabfolgt:

Im ganzen	2	mal je	11	Tropfen	bei zus.	2	Pat.	—	ohne Erfolg	1	mal	bei zus.	1	Pat.		
„	„	6	„	„	8	„	„	„	5	„	—	„	„	3	„	„	„	3	„
„	„	7	„	„	10	„	„	„	3	„	—	„	„	0	„	„	„	0	„
„	„	9	„	„	9	„	„	„	5	„	—	„	„	2	„	„	„	1	„
„	„	11	„	„	7	„	„	„	8	„	—	„	„	4	„	„	„	4	„
„	„	16	„	„	3	„	„	„	10	„	—	„	„	4	„	„	„	4	„
„	„	18	„	„	4	„	„	„	9	„	—	„	„	1	„	„	„	1	„
„	„	28	„	„	6	„	„	„	14	„	—	„	„	3	„	„	„	3	„
„	„	50	„	„	5	„	„	„	18	„	—	„	„	17	„	„	„	12	„

Sonach wurde eine Wirkung nur verspürt:

1	mal	nach	je	11	Tropfen	von	zus.	1	Pat.							
3	„	„	„	8	„	„	„	3	„							
7	„	„	„	10	„	„	„	3	„							
7	„	„	„	9	„	„	„	4	„							
7	„	„	„	7	„	„	„	5	„							
12	„	„	„	3	„	„	„	6	„							
17	„	„	„	4	„	„	„	9	„							
25	„	„	„	6	„	„	„	11	„							
33	„	„	„	5	„	„	„	14	„							
112	mal							von	17	Pat.						

In diesen 112 Fällen wurden im ganzen 636 Tropfen abgegeben; daraus resultiert als wirksame Durchschnittstropfenzahl 5,678. Letztere Zahl und von beiden Täfelchen besonders das letzte geben einigermassen eine Anschauung davon, welche Dosis im Durchschnitt, beziehungsweise im einzelnen nötig war, um eine ganz deutliche Emetinwirkung zu bekommen bei tunlicher Vermeidung zu unangenehmer subjektiver Erscheinungen, wie Uebelkeit oder sogar Erbrechen, in welcher Absicht stets bei der Dosierung vorgegangen wurde. Nach der geringsten Einzelgabe von 3 Tropfen, gegeben mit Erfolg in 12

Tropfens einer 1 % Lösung als $^1/_{1250}$ Gramm Emetin (beziehungsweise Cephaëlin).

Fällen bei zusammen 6 Patienten, wurde von letzteren angegeben:

9 mal Kitzeln und Kratzen im Hals
7 „ Druck in der Magengegend
6 „ Aufstossen
6 „ Hustenreiz
5 „ Übelkeit (1 mal sich steigernd bis zu Brechreiz)
5 „ Kopfschmerzen
3 „ Brennen in der Mund- und Rachenhöhle
3 „ vermehrte Sekretion in der Mundhöhle
3 „ bessere Lösung des Auswurfs
2 „ Appetitlosigkeit
1 „ Schnupfen.

Nach der höchsten Einzeldosis von 11 Tropfen, gegeben je 1 mal bei 2 Kranken, verspürte der eine von beiden gar keine Wirkung, der andere Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Aufstossen, Kneifen im Leib, Appetitlosigkeit und Schnupfen.

Die der Frequenz nach häufigste, und in dieser Beziehung mittlere Tropfenanzahl zeigt sich schon bei flüchtiger Betrachtung obiger Tabellen als in der Nähe von 5 Tropfen, bei Berechnung der Durchschnittsquantität aus sämtlichen wirksamen Dosen aber als 5,678, also zwischen 5 und 6 Tropfen gelegen. Um eventuell ein Bild von den Symptomen nach dieser mittleren Tropfenzahl zu erhalten, stellte ich die Erscheinungen zusammen, welche nach Verabreichung von 5 und 6 Tropfen auftraten. In den 78 Fällen dieser Art wurde 21 mal von zusammen 12 Kranken keine Wirkung verspürt; in den übrigen Fällen wurde von zus. 15 Leuten angegeben:

35 mal Kopfschmerzen
30 „ Übelkeit (in 10 Fällen bis zu Brechreiz sich steigernd)
24 „ Aufstossen
21 „ Kitzeln und Kratzen im Hals
21 „ Schläfrigkeit und Müdigkeit bis Mattigkeit
18 „ vermehrte Sekretion in der Mundhöhle

17 mal Brennen in der Mund- und Rachenhöhle
17 „ Druck in der Magengegend
15 „ vermehrter Hustenreiz
14 „ leichtere Lösung des Auswurfs
11 „ Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit
7 „ Gefühl von Weichheit, Ziehen, Kneifen bis Schmerz im Abdomen
6 „ Schmerz in der Ileocökalgegend (von ein und demselben Kranken!)
5 „ Erbrechen
3 „ Appetitlosigkeit
je 1 „ Brennen im Magen, belegte Stimme, vermehrte Transspiration, Frieren.

Ueberhaupt verabreicht wurden zusammen 836 Tropfen in 147 Fällen, darunter 35 mal ohne Wirkung bei zusammen 15 Patienten. In den übrigen Fällen wurden angegeben:

zus. 55 mal von 16 Kranken Übelkeit, welche sich zusammen 17 mal bei 7 Kranken bis zu Brechneigung steigerte
„ 54 „ „ 10 „ Kopfschmerzen
„ 46 „ „ 11 „ Aufstossen
„ 46 „ „ 13 „ Kitzeln und Kratzen im Halse
„ 34 „ „ 6 „ vermehrter Hustenreiz
„ 33 „ „ 8 „ Brennen in Mund und Rachen
„ 33 „ „ 7 „ vermehrte Sekretion in der Mundhöhle
„ 33 „ „ 10 „ Druck in der Magengegend
„ 28 „ „ 6 „ Schläfrigkeit, Müdigkeit bis Schlappheit
„ 25 „ „ 8 „ Beschwerden im Abdomen wie Kneifen, Kollern, Ziehen, Knurren, Gefühl von Weichheit (darunter 6 mal von 1 Kranken Schmerz in der Ileocökalgegend)

zus.	15	mal	von	5	Kranken Druck auf der Brust, Beklemmung bis Kurzatmigkeit
„	11	„	„	4	„ Appetitlosigkeit
„	8	„	„	6	„ Erbrechen
„	7	„	„	2	„ Schnupfen
„	5	„	„	4	„ Bessere Lösung des Auswurfs
„	5	„	„	2	„ Stechen in der Brust
„	2	„	„	2	„ Aufregung
„	2	„	„	2	„ Frösteln
je	1	„	Schwindel, Schwitzen.		

Die vorgeführten Tabellen sagen grösstenteils von selbst das Nötige; nur noch einige wenige ergänzende Worte dazu! Ich bin mir wohl bewusst, dass das statistisch zusammengestellte Material zu gering ist, um weitergehende, sichere Schlüsse darauf aufbauen zu können. Auch könnte man es als Willkür bezeichnen, mit den von den Patienten gemachten Angaben, weil in manchen Fällen bei verschiedenen Leuten inhaltlich sich nicht deckend, zahlenmässig zu rechnen: demgegenüber wurde aber gänzlich vermieden, den Kranken für ihre Empfindungen Bezeichnungen und Ausdrücke an die Hand zu geben, letztere vielmehr in dem Wortlaut zu Protokoll genommen, wie sie spontan von den Leuten geäussert wurden. Weniger zahlreich angegebene Symptome haben natürlich um so weniger Berechtigung, als Emetinwirkung gedeutet zu werden, in je weniger Fällen und bei je weniger Patienten sie auftraten, andererseits je häufiger bei Lungentuberkulose als Begleiterscheinungen oder auch sonst zufällig bei Gesunden sie sich finden, wenngleich bei jedem einzelnen Verhör möglichst zu eruieren gesucht wurde, ob eine Empfindung nicht auch anderwie, denn als Emetinwirkung gedeutet werden konnte. Speziell wird man aus diesen Gründen die Häufigkeit der Angaben über Beklemmung, Stechen in der Brust, Frieren etc. mit gutem Recht geringer ansetzen, beziehungsweise zum Teil

sogar den ursächlichen Zusammenhang mit Emetin bezweifeln dürfen, da ausserdem ein Teil der Angaben doch auf Suggestion beruhen könnte, entsprechend der den Leuten gemachten Mitteilung, dass beide Mittel Hustenreiz und Auswurf beeinflussen. (Näheres hierüber noch weiter unten.) In den nach Massgabe der Höhe der Dosis gemachten Zusammenstellungen zeigen sich überall qualitativ im wesentlichen dieselben Symptome, wenn auch in dem Verhältnis der Häufigkeit der einzelnen zum Teil grosse Unterschiede bestehen, weniger bei ein und demselben Individuum, als hauptsächlich bei verschiedenen Versuchspersonen. Solch grosse Unterschiede, hauptsächlich bei verschiedenen Personen, sehen wir auch bezüglich der bis zu einer deutlichen Wirkung notwendigen Dosis: beispielsweise machten einmal 3 Tropfen Brechreiz, während ein ander Mal bei einem andern Kranken 11 Tropfen gänzlich wirkungslos blieben.[1]) Da kein Grund einzusehen ist, warum genannte Eigentümlichkeiten nur dem Emetin zukommen sollten, wird hierdurch schön illustriert, wie bei der Anwendung und Wirkung eines Arzneimittels, weniger bei derselben als hauptsächlich bei verschiedenen Personen in qualitativer Beziehung nicht allein die betreffende chemische Substanz, sondern auch die eigenartige Reaktion des betreffenden Organismus in Betracht kommt; in quantitativer Hinsicht liesse sich so vielleicht ein Teil der Unterschiede in der Wirkung von Arzneisubstanzen bei verschiedenen Personen durch eine weniger der stereotypen Zahl der allüblichen Dosis als dem betreffenden Individuum angepasste Dosierung beseitigen. Trotz der ver-

1) Die Versuchspatienten waren beinahe durchgehends kräftige Männer in den besten Jahren, sodass die Verschiedenheit in der Wirkung durch eine verschiedene äussere Konstitution der Kranken nicht erklärt werden kann. Unter denjenigen, welche als etwas schwächlicher gebaut bezeichnet werden konnten, befanden sich sogar einige, welche die höheren und höchsten Gaben ertrugen.

schiedenen Reaktion auf Emetin seitens verschiedener Patienten wurde im folgenden wenigstens der Versuch gemacht, an Durchschnittszahlen zu eruieren, in welcher Reihenfolge mit Steigerung der Dosis die Symptome auftreten, welche wir im allgemeinen bereits als Emetineinwirkungen kennen gelernt haben. Es trat nämlich auf nach:

durchschnl.	5.030	Tropfen —	Durchschn. aus	33	Fällen —	vermehrte Sekretion der Mundhöhle
„	5,058	„ —	„	„ 17	„ —	Brechneigung
„	5,117	„ —	„	„ **34**	„ —	vermehrter Hustenreiz
„	5,222	„ —	„	„ **54**	„ —	Kopfschmerzen
„	5.369	„ —	„	„ **46**	„ —	Aufstossen
„	5.392	„ —	„	„ 28	„ —	Müdigkeit
„	5,520	„ —	„	„ 25	„ —	Beschwerden im Abdomen
„	5,636	„ —	„	„ **55**	„ —	Übelkeit
„	5,695	„ —	„	„ **46**	„ —	Kratzen im Hals
„	5,787	„ —	„	„ **33**	„ —	Brennen in Mund- und Rachenhöhle
„	5,848	„ —	„	„ **33**	„ —	Druck in der Magengegend
„	5,909	„ —	„	„ 11	„ —	Appetitlosigkeit
„	6,133	„ —	„	„ 15	„ —	Druck auf der Brust, Beklemmung, Kurzatmigkeit
„	6,500	„ —	„	„ 8	„ —	Erbrechen.

Von den einzelnen Symptomen zunächst das Erbrechen, das bei 6 Kranken im ganzen 8 mal sich einstellte, nämlich 1 mal nach 5, 4 mal nach 6, 2 mal nach 7, 1 mal nach 9 Tropfen! Dasselbe erfolgte frühestens 10, spätestens 35—40, im Durchschnitt 24,6 Minuten nach Einnehmen der Tropfen. Ein Unterschied in dem Erbrechen bezüglich der Tageszeit war nicht zu bemerken. Die brechenerregende Dosis war im Vergleich zu den übrigen, bei denselben Kranken verabreichten grössten Gaben, welche kein Erbrechen verursachten, zweimal die höchste, einmal um 1 Tropfen niedriger, in den übrigen Fällen ebenso gross. Das Erbrechen wurde 1 mal als ganz plötzlich, 2 mal als leicht von statten gehend, die Dauer desselben 1 mal auf 5, 1 mal auf 6—7 (c. 6 Stösse), 1 mal auf 10 Minuten angegeben. Zwei Patienten berichteten über eine nachfolgende Uebelkeit, welche bei dem einen $1^1/_2$ Stunden, bei dem andern einen ganzen Abend angehalten haben soll.

Bezüglich der expektorierenden Wirkung haben sich die Erwartungen nicht erfüllt, die man vielleicht auf das Emetin hätte setzen können. Bei keinem Patienten trat überhaupt eine nennenswerte Vermehrung des Auswurfs ein; in den vereinzelten Fällen, in welchen man zuerst geneigt sein konnte, eine geringfügige Vermehrung des Auswurfs als Emetinwirkung anzusehen, zeigte sich bei näherem Zusehen oder Befragen, dass eine solche mehr oder weniger oft auch vor oder nach den Versuchen ohne irgend welche nachweisbare Ursache stattgefunden hatte, so dass dieselbe auch bei den Versuchen als eine zufällige angesehen werden darf. Aehnliches gilt von einem Teil der Angaben über Hustenreiz. Wenn überhaupt, so war bei der labilen Temperatur eines Phtisikers und den 2stündlichen, wochenlang vor, während und nach den Versuchen angestellten Temperaturmessungen eine nachweisbare Beeinflussung der Körperwärme durch Emetin zu erwarten. Aber die in dieser Beziehung in Betracht kommenden Schwankungen um wenige Zehntel (Celsius) waren nicht nur bei verschiedenen, sondern auch bei denselben Kranken zu verschiedenen Zeiten sich gerade entgegengesetzt und konnten bei genauerer Betrachtung eines längeren Temperaturverlaufs auch ausserhalb der Versuchszeit wiederholt nachgewiesen werden, ohne dass ein plausibler Grund dafür anzugeben gewesen wäre. Nicht einmal in den Fällen, in welchen es bis zu Erbrechen gekommen war, zeigte die Temperatur etwas Auffälliges und war ein etwaiger Kollaps, über den übrigens auch von niemand berichtet wurde, auch niemals in der Temperatur angedeutet. Zu Ende der Versuche wurden alle Patienten einer genauen Lungenuntersuchung unterzogen, im Vergleich zu dem zu Anfang der Versuche konstatierten Befunde mit negativem Resultat. Auch der am Schlusse der Emetinbehandlung sich ergebende Bazillenbefund in den Sputa hatte sich nicht verändert. Endlich

wurde gegen Ende der Versuche der Urin von 14 Patienten, welche vollständig oder beinahe bis zum Schlusse ausgeharrt hatten, auf Eiweiss und Zucker untersucht; während die Untersuchung auf Zucker ein negatives Resultat ergab, zeigte sich nach der Probe mit Essigsäure und Ferrocyankaliumlösung und mehrstündigem Stehen der Proben ein minimaler, aber doch wahrnehmbarer weisser Bodensatz, den ich, falls es sich nicht um das eingenommene Alkaloid gehandelt hat, nicht anders, denn als Albumen zu deuten wüsste; Cylinder liessen sich in den Sedimenten natürlich nicht nachweisen. Vermehrte Stuhlentleerungen infolge von Emetingebrauch konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden.

Ausgehend von der Behauptung *Lowins*: „Emetin ist ein gutes Expektorans, während Cephaëlin als Brechmittel den Vorzug verdient", welche sich selbst wieder zum Teil auf die Versuchsresultate von *Wild* und auch von *Paul* und *Cownley* stützt, hatte ich absichtlich zuerst mit Emetin Versuche angestellt, um wenigstens bei diesem, wegen seiner angeblich besseren expektorierenden Wirkung wichtigeren Mittel einigermassen zu Resultaten gelangt zu sein, wenn der Widerwille der Patienten zahlreichere Versuche mit Cephaëlin unmöglich machen sollte, wie dies in Wirklichkeit auch der Fall war. Die Versuche mit Cephaëlin sollten in ganz analoger Weise angestellt werden wie mit Emetin; es gelangten aber im ganzen nur 135 Tropfen in 42 Fällen bei zusammen 12 Patienten zur Ausgabe, nämlich:

7	mal	je	5	Tropfen	bei zusammen	7	Patienten,
8	„	„	4	„	„	8	„
13	„	„	2	„	„	10	„
14	„	„	3	„	„	11	„

Dabei wurde in 24 Fällen von insgesamt 10 Patienten keine Wirkung verspürt, nämlich:

5	mal	nach	je	3	Tropfen
6	„	„	„	2	„
6	„	„	„	4	„
7	„	„	„	5	„

Es waren danach nur wirksam:

2 mal je 4 Tropfen bei zusammen 2 Patienten
7 „ „ 2 „ „ „ 6 „
9 „ „ 3 „ „ „ 7 „

Von Symptomen wurde angegeben:

9 mal Kopfschmerzen von zusammen 4 Patienten
5 „ Übelkeit „ „ 4 „
4 „ Aufstossen „ „ 3 „
3 „ vermehrte Sekretion in der Mundhöhle von 1 Pat.
3 „ Erbrechen von zusammen 3 Patienten
3 „ Brechreiz „ „ 3 „
3 „ Müdigkeit „ „ 3 „
3 „ belegte Stimme „ „ 1 „
2 „ Aufregung „ „ 2 „
je 1 „ Kitzeln und Kratzen im Halse, Gefühl einer besseren Lösung des Auswurfs, Schnupfen, Schwindel.

Erbrechen stellte sich je einmal nach $^3/_4$, 1, bezw. $1^1/_2$ Stunden und wurde 2 mal als plötzlich, je einmal als leicht, mit Schwindel, bezw. ohne vorangehende Uebelkeit vor sich gehend angegeben. Da, wie oben schon erwähnt, die meisten Ansichten dahin gehen, dass Durchfälle eher nach Verabreichung von Emetin als von Brechwurzel zustande kommen, bei meinen Versuchen mit dem reinen Emetin vermehrte Stuhlentleerung als Emetinwirkung aber nicht konstatiert werden konnte, lag von vorneherein die Vermutung nahe, dass genannte Wirkung dem Cephaëlin zuzuschreiben sei, da eigentlich alle Angaben über Durchfälle nach Emetin von Autoren stammen, welche mit „Emetin" operiert hatten, von dem das Cephaëlin noch nicht getrennt war. Aber auch das Cephaëlin brachte bei meinen Versuchen die vermutete Wirkung auf den Darm nachweisbar nicht hervor. Desgleichen wurde durch Cephaëlin die Körperwärme in nachweisbarem Masse nicht beeinflusst. Bezüglich des weiterhin über Cephaëlin noch zu Sagenden verweise ich auf die Angaben bezüglich der Emetinversuche.

Von den angeführten Massenversuchen abgesehen möchte ich die Anwendung unserer Alkaloïde in 2 einzelnen Fällen nicht ganz übergehen, von denen der eine eine langwierige, gleichmässig verlaufende Hämoptoë betraf, der andere einen jungen Mann, dessen Zustand wir nach anfänglicher Fehldiagnose bald als eine mit Gangrän der linken hinteren unteren Partien komplizierte Tuberkulose der Lungen erkannten. Derselbe bekam von der 1 prozentigen Emetinlösung 3 mal täglich eine von Tag zu Tag um 1 Tropfen steigende Tropfenanzahl; die Anfangsdosis war 5 Tropfen. Am Morgen des 5. Versuchstages hatte der Patient, um die am vorhergehenden Abend aus Versehen nicht zu sich genommene Anzahl von 8 Tropfen nachzuholen, auf einmal 17 Tropfen genommen. Die Folgen blieben nicht aus: bald nach dem Einnehmen stellte sich ein nausea, Wärmegefühl in den oberen Verdauungswegen, Kopfschmerzen, $^1/_2$ Stunde nach der Aufnahme Erbrechen, das ganz schnell und ohne Beschwerden vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte. Bei den vorhergegangenen niederen Dosen war wiederholt Brennen in Mund- und Rachenhöhle, Trockenheit im Halse und vermehrte Speichelsekretion angegeben worden. Die schon erwähnte Hämoptoë schien ihres gleichmässigen Verlaufs wegen nicht nur zu einer Beobachtung über die blutstillende Wirkung beider Alkaloïde, sondern auch zu einem Vergleich zwischen beiden in dieser Beziehung geeignet. Da eine länger dauernde Hämoptoë für Laien (den Kranken selbst in erster Linie sowie seine Umgebung) immer ernster aussieht, als sie in Wirklichkeit ist, unterliess ich dem Patienten gegenüber die Mitteilung, dass es sich um Versuche handle. Gerade darum hielt ich den Fall für bemerkenswert, weil er zeigt, welch grosse Rolle bei einem Arzneimittel die Suggestion spielt: infolge der an je einer Reihe von Tagen erfolgten Verabreichung von Emetin bezw. Cephaëlin verspürte der Kranke nämlich nicht nur eine bedeutende Verminderung des Hustenreizes, auch die vorher bestehenden, in obiger Tabelle so häufig als Alkaloïd-

wirkung angegebenen Kopfschmerzen verschwanden und die Menge des ausgehusteten Blutes verminderte sich bedeutend nach Angabe des Kranken, obgleich die objektive Messung von letzterem nichts nachweisen konnte. Nach der Dosis von 5 Tropfen einer 1prozentigen Cephaëlinlösung trat einmal 1 Stunde nach der Darreichung Erbrechen ein, das leicht vor sich ging und kein Unbehagen im Gefolge hatte.

Schon der Umstand, dass man bei der Verabreichung einer sonst einigermassen wirksamen Dose beider Alkaloïde nie vor dem Eintritt des Brechaktes gesichert ist, der eine etwa schon zum Stehen tendierende Blutung wieder neu anfachen kann, kontraindiziert eigentlich im Prinzip die beiden Mittel als blutstillende, selbst wenn sie an sich diese Eigenschaften hätten.

Hauptsächlich wegen des Widerspruchs meiner angeführten Versuchsresultate mit den Angaben früherer Autoren, dass unsere Alkaloïde innerlich gegeben abführend wirken, liess ich beide noch in Form von Suppositorien bei einer Anzahl von mit einfacher Obstipation behafteten Geisteskranken hiesiger Anstalt anwenden, um zu sehen, ob vielleicht bei dieser Anwendungsweise Stuhlentleerungen auftreten, daneben die stille Hoffnung hegend, auf diese Weise vielleicht noch zu anderweitigen neuen Gesichtspunkten zu gelangen. Da auf subjektive Angaben von Geisteskranken im allgemeinen so gut wie nichts zu geben ist, legte ich nur Wert auf genaueste Beobachtung objektiv nachweisbarer Wirkungen, welche durch ein sehr erfahrenes und zuverlässiges Pflegepersonal*) hinlänglich garantiert war; ausserdem wurden zu den Versuchen nur Kranke gewählt, die, unter beständiger Aufsicht, von selbst die Neigung hatten, die Suppositorien bei sich zu behalten. Um in bequemster Weise jederzeit eine beliebig hohe Dose applizieren lassen zu können, liess ich nach dem Vorbild eines Gewichtssatzes eine Menge Suppositorien à 1, 2, 5, 10 und 20 Milligramm

*) Barmherzige Clemensschwestern Münster.

beider Substanzen herstellen und zwar, um eine etwaige Fettwirkung auf den Darm möglichst auszuschalten, von dem höchsten Einzelgesamtgewicht von 1 Gramm. So wurde gegeben von Cephaëlin:

5	mal	1 Milligramm
4	„	2 „
4	„	3 „
1	„	4 „
3	„	5 „
2	„	6 „
2	„	7 „
4	„	10 „
3	„	15 „
1	„	20 „
2	„	25 „
2	„	30 „
2	„	35 „
2	„	40 „
1	„	45 „

mit nachstehendem Erfolge: 13 mal, nämlich:

1	mal	nach	1 Milligramm
1	„	„	6 „
1	„	„	10 „
1	„	„	20 „
2	„	„	25 „
2	„	„	30 „
2	„	„	35 „
2	„	„	40 „
1	„	„	45 „

wurde durchschnittlich 4—7 Stunden nach Einführung der Suppositorien der Abgang einer geringen Menge einer fettigöligen Masse (die verflüssigte, aber nicht resorbierte Kakaobutter), 6 mal ausserdem noch von ganz wenig Kotmasse beobachtet. Bei den Gaben von 20 Milligramm aufwärts, nach denen, wie

ein Vergleich beider vorstehenden Tabellen zeigt, stets genannter fettig-öliger Abgang stattfand, zeigte sich meistens ausserdem noch Drang zu Stuhlentleerung, ohne aber von Erfolg begleitet zu sein; denn nur in 2 Fällen traten überhaupt eigentliche Stuhlentleerungen ein, das eine mal $3^1/_2$ Stunden nach Applikation von 1, das andere mal 9 bezw. $13^1/_2$ Stunden nach Applikation von 15 Milligramm Cephaëlin, wovon weder die erstere wegen der geringen, sonst unwirksamen Dose, noch die beiden letzteren wegen der zu langen Zeitdauer von der Applikation an bis zum Eintritt der Entleerungen als Cephaëlinwirkung gedeutet werden können. Einmal wurde 18—19 Stunden nach Einführung von 35 Milligramm Cephaëlin Erbrechen beobachtet, das aber von der betreffenden Kranken selbst auf die kurz vorher zu reichlich aufgenommene Mittagsmahlzeit zurückgeführt wurde. Dass das Erbrechen nicht auf das Cephaëlin zu schieben war, geht des weiteren daraus hervor, dass dieselbe Kranke später 40 Milligramm Cephaëlin per rectum erhielt, ohne dass es zu Erbrechen oder auch nur zu Klagen über Uebelkeit gekommen wäre; eine andere, sonst leicht zu Erbrechen neigende Kranke bekam sogar die höchsten Gaben von 45 und 40 Milligramm Cephaëlin, ebenfalls ohne dass sich Erbrechen oder Uebelkeit eingestellt hätten. Dagegen konnte bei derselben nach Anwendung der höchsten Gabe von 45 Milligramm an den ohne Hilfsmittel sichtbaren untersten Teilen der Mastdarmschleimhaut starke Rötung konstatiert werden. In demselben Falle sowie in 3 anderen nach Anwendung von 25, 35, bezw. 40 Milligr. C. wurde von den betreffenden Kranken über Schmerzen im Leib und Darm geklagt.

In analoger Weise wie bei Cephaëlin wurde in Form von Stuhlzäpfchen verabreicht von Emetin:

1	mal	20	Milligramm
2	„	30	„
1	„	35	„
4	„	45	„
1	„	50	„

Dabei blieben vollständig wirkungslos je einmal 20, 30, 35 und 45 Milligr.; etwas Stuhlgang trat ein:

1 mal 12 Stunden später nach Einführung von 45 Milligramm
1 „ 11 „ „ „ „ „ 50 „
1 „ 4½ „ „ „ „ „ 45 „

befriedigende Stuhlentleerung:

1 mal 4—5 Stunden später nach Einführung von 30 Milligramm
1 „ 2½ „ „ „ „ „ 45 „

Im vorletzten Falle wurde geklagt über starke Uebelkeit von derselben Kranken die nach 35 Milligr. Cephaëlin erbrochen hatte (s. oben). Dieselbe Kranke bekam später noch nach einander 30 bezw. 45 Milligr. Emetin, ohne dass sich irgendwie Erbrechen oder auch nur Uebelkeit eingestellt hätte. Zu den Suppositorienversuchen möchte ich im allgemeinen noch bemerken, dass bei unseren Versuchspatienten die früher wiederholt notwendig gewordene Anwendung von Glycerin in Form von Mikroklystieren oder Stuhlzäpfchen vor Ablauf ½ Stunde, diejenige von Seifenwasserklystieren sofort bis spätestens innerhalb ¼ Stunde, wenn überhaupt, wirksam zu sein pflegte. Wir kommen danach zu dem Ergebnis, dass die beiden Alkaloïde weder vom Magen noch vom Mastdarm aus spezifisch abführend wirken, wie man das nach den früheren Ausführungen hätte erwarten können, wenngleich eine Reizung der Mastdarmschleimhaut wenigstens durch grössere Dosen mit gutem Rechte angenommen werden darf, woraus wir des weiteren ersehen, dass der Mastdarm nicht in derselben Weise durch Entleerung, wie der Magen durch Erbrechen auf einen Reiz antwortet. Nebenbei sehen wir durch den erwähnten häufigen Abgang der Kakaobutter die bekannte Tatsache bestätigt, dass die Fettverdauung im rectum so gut wie Null ist. Auffallend ist, welch hohe Gaben im Vergleich zur innerlichen Darreichung in Suppositorienform gegeben werden konnten, ohne Erbrechen zu verursachen. Wenn auch andere Medikamente wegen der schlechteren Resorption bei

Darreichung in Suppositorienform zwecks einer hinreichenden Wirkung in höherer Dose gegeben werden müssen, so ist der bei unsern Mitteln vorliegende Unterschied in dieser Beziehung doch so gewaltig, dass die Ursache davon wo anders gesucht werden muss, und glaube ich, dass wir dieselbe mit grösster Wahrscheinlichkeit in der Art und Weise des Zustandekommens des Erbrechens durch die Alkoloïde vermuten dürfen, in der Weise: Cephaëlin und Emetin wirken beim Menschen nach innerlicher Darreichung brechenerregend hauptsächlich durch Reizung der Magenschleimhaut reflektorisch auf der Bahn des N. vagus, werden aber bei anderswohin als in den Magen stattfindender Applikation nicht wieder in genügender Menge in den Magen hinein ausgeschieden, so dass die Brechwirkung ausbleibt.

Kurz noch einmal über die eigenen Versuche zurückblickend, will ich statt des vielen, was sich darüber noch sagen und weiter ausführen liesse, nur noch einiges Wenige hervorheben, was im Vorhergehenden noch nicht besonders betont worden ist:

1. Beide Mittel wirken qualitativ im wesentlichen ganz gleichartig, nur dass die Wirkung des Cephaëlins, wie dies bezüglich der kleinsten brechenerregenden Dosis am deutlichsten hervortritt, intensiver ist. Die Intensität der Wirkung beider Mittel vergleichend genau zahlenmässig auszudrücken ist, beim Menschen wenigstens, kaum angängig.

2. Die Alkaloïde wirken lokal appliziert reizend sowohl auf die obersten wie auf die untersten Teile der Verdauungswege. — Bezüglich der Reizwirkung auf das subkutane Zellgewebe bat ich in der chirurgischen Abteilung des hiesigen Clemenshospitals an aseptischen Wunden Versuche anzustellen, die aber leider nicht zur Genüge ausgeführt worden sind.

3. Niemals wurde eine Verbesserung, wohl aber wiederholt eine Verschlechterung des Appetits und überhaupt allerlei Beschwerden im Digestionstraktus nach innerlicher Darreichung beobachtet.

4. Beide A. sind gute Brechmittel.

5. Es ist kaum zu bezweifeln, dass die Substanzen auch bei innerlicher Verabreichung auf die oberen Luftwege eine Wirkung ausüben, die man entweder durch die Nausea, welche unsere Mittel unzweifelhaft bedingen, oder durch sogen. Nachbarwirkung, oder endlich durch Ausscheidung daselbst als eine lokal reizende sich zu denken hat. Wir würden sonach die Ipecacuanhaalkaloïde als Expektorantien der Quillaja und Senega anzureihen haben. Jedoch ist die gedachte Wirkung und der entsprechende therapeutische Erfolg bei Aufnahme per os sehr gering, mindestens hat es keinen Sinn, Lungentuberkulose kritiklos und ohne Spezialindikation mit Ipecacuanhapräparaten zu behandeln, wie dies vielfach geschieht. Voraussichtlich viel zweckmässiger wäre es, statt der bisher üblichen innerlichen Ipecacuanhamedikation nach Prof. *Koberts* Vorschlag durch Inhalieren oder Gurgeln mit den Alkaloïdlösungen oder den entsprechend zu verordnenden bisherigen Präparaten (Verf.) eine expektorierende Wirkung herbeizuführen zu versuchen, einmal, weil von dieser Anwendungsform therapeutisch mehr zu erwarten sein dürfte, sodann aber um so die unerwünschten Nebenwirkungen bei besonders längere Zeit hindurch fortgesetzter Aufnahme per os (Schädigung der Verdauungs-, Kreislaufs- und Exkretionsorgane) möglichst zu vermeiden.

6. Die früher von vielen Klinikern vertretene Ansicht, dass Ipecacuanhapräparate (herabstimmend) das Zentralnervensystem beeinflussen, bestätigte sich durch unsere Versuche, soweit die bezüglichen Angaben der Kranken nicht zum Symptomenkomplex der nausea zu rechnen sind.

Zum Schlusse erübrigt mir noch, meinen wärmsten Dank auszusprechen der Firma *E. Merck* in Darmstadt für die Gratisüberlassung von je 5 g beider Alkaloïde, vor allem aber für die freundliche Ueberlassung des Themas meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. *Kobert,* dem ich diese Arbeit widme. Ausserdem danke ich hier noch Herrn Geh. Medizinalrat Dr. *Gerlach,* Direktor der Provinzialheilanstalt Münster i. W., für die bereitwillige Ueberlassung des zu den Suppositorienversuchen noch nötigen Krankenmaterials.

Lebenslauf.

Verfasser wurde geboren am 2. Februar 1874 zu Lackendorf (Rottweil), besuchte zunächst die Schule seines Heimatsortes, nachher das Untergymnasium Mergentheim, sodann das Obergymnasium Rottweil, woselbst er im Sommer 1893 das Zeugnis der Reife bekam. Herbst desselben Jahres bezog er die Landesuniversität Tübingen, an der er nach einem 3 Semester der Philosophie, 1 Semester der Theologie gewidmeten Studium zu dem der Medizin überging. Seine medizinische Ausbildung erhielt er vor dem Physikum in Tübingen und Würzburg, woselbst er Herbst 1897 das Physikum bestand; nach dem Physikum in Würzburg, Berlin, Würzburg, Göttingen und Rostock; hier beendigte er am 24. Januar 1902 sein medizinisches Staatsexamen.

Nachtrag.

Nach bereits eingetroffenem Imprimatur seitens der hohen medizinischen Fakultät stellte ich mit Emetinsuppositorien noch weitere Versuche an, welche ergänzend hinsichtlich des Emetins die bereits ausgesprochenen Behauptungen bestätigten. Im ganzen wurden 13 weitere Versuche gemacht; davon blieben gänzlich erfolglos:

2	Versuche	à 50	Milligramm
2	„	„ 60	„
2	„	„ 70	„
1	„	„ 90	„

Es trat auf: Stuhldrang mit Abgang einer etwa erbsengrossen Kotmasse:

1 mal bei 80 Milligramm nach 4—5 Stunden; Abgang einer öligfettigen Masse (s. ob.):

1 mal bei 100 Milligramm nach 7 Stunden.
1 „ „ 130 „ „ 16 „
1 „ „ 150 „ „ 3, 5 und 12 Stunden

(Jedes einzelne mal zeigte sich die genannte Masse mit etwas Blut vermischt.)

Eigentliche Stuhlentleerung trat ein:

1 mal bei 60 Milligramm nach 1 Stunde(n)
1 „ „ 70 „ „ 12 „
1 „ „ 130 „ „ 18 „

Bezüglich der 3 höchsten Dosen wurde bei 100 Milligramm nach 3—4 Stunden, bei 130 und 150 Milligramm bald nach der Applikation teilweise sehr lange anhaltende Uebelkeit, bei der allerhöchsten Dosis von 150 Milligramm ausserdem Leibschmerzen angegeben. Der genannte Abgang von Blut, beobachtet bei 2 Kranken, welche früher dies Vorkommnis nie gezeigt hatten, verbot, weil doch höchstwahrscheinlich als Emetinwirkung aufzufassen, eine Weiterführung der Versuche mit solch hohen oder gar noch höheren Dosen von Emetin.

Zu weiteren Versuchen über die Wirkung unserer Alkaloïde beim Inhalieren oder Gurgeln, bei subkutaner Injektion, auf die Kreislaufsorgane, das menschliche Blut etc. etc. fehlte es mir bei der Kürze der Zeit bisher leider an geeignetem Krankenmaterial bezw. den nötigen Instrumenten.